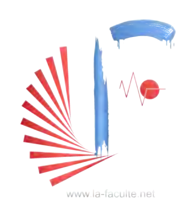
In the name of Allah, the Most Gracious, the Most Merciful






UNIVERSITE D'ALGER

Faculté de Médecine et de Médecine Dentaire ZIANIA (Château Neuf)

ABERRATIONS CHROMOSOMIQUES

COURS DE GENETIQUE -2014-2015-

Anomalies Chromosomiques

I-Type d'Anomalies chromosomique

I.1 Anomalies chromosomiques de nombre

I.1 .1 Anomalies chromosomiques homogènes

- Aneuploïdies
  1-Nullisomie
  2-Monosomie
  3- Trisomie
- Polyploïdie

I.1 .2 Anomalies chromosomiques en mosaïque

I- 2 Anomalies chromosomiques de Structure

I-2-1 Anomalies affectant un chromosome

- Délétion (del)
- Chromosome en anneau(r)
- Inversion (inv)
- Duplication (dup)
- Isochromosome (i)

I-2-2 Anomalies affectant deux chromosomes

- Insertions (ins)
- Translocations réciproques (t)
- Translocations robertsoniennes (t)

II-Origine des anomalies chromosomiques

II-1 Non-disjonction

II-2 Cassures chromosomiques

III-Exemple d'anomalies chromosomiques

III-1 Autosomique

III-1-1 Syndrome de Down ou Trisomie 21
III-1-2 Syndrome d'Edwards ou Trisomie 18
III-1-3 Syndrome de Patau ou Trisomie 13
III-1-4 Syndrome du cri du chat

III-2 Gonosomique

III-2-1 Syndrome de Klinefelter (SK)
III-2-2 Syndrome de Turner ou monosomie X
III-2-3 Femme 47 XXX ou super femelle
III-2-4 Homme 47 XYY
III-2-5 Ambiguïté sexuelle (Hermaphrodisme)
III-2-6 Syndrome de X fragiles

I-Type d'Anomalies chromosomique

Les anomalies chromosomiques sont soient constitutionnelles ou acquises ;
Les **anomalies constitutionnelles** présente à la naissance, sont les conséquences d'accidents qui surviennent lors de la méiose avant la fécondation (gamètes) ou lors des 1ères divisions du zygote ex : trisomie 21; ces aberrations aboutissant ainsi à des avortements, à des malformations congénitales et même à des maladies très graves. La plupart des aberrations sont soit générées de novo dans les cellules germinales des parents ou héréditaires.
Les **anomalies acquises** qui sont somatiques apparaissent secondairement durant la vie par rapport au caryotype constitutionnel. En général liée à un processus de transformation maligne et limité à l'organe concerné.

I.1 Anomalies chromosomiques de nombre

Le nombre de chromosomes et leur structure caractérise chaque espèce. Tout changement de structure ou du nombre de chromosomes peut altérer le fonctionnement d'un organisme (Harry, 2008).

Chez l'Homme, chaque cellule somatique contient 46 chromosomes soit 23 paires, dont 22 paires d'autosomes et une paire de gonosome (XX chez la femme et XY chez l'homme) (Stewart, 2010). Elle est dite diploïde parce qu'elle contient deux lots de chromosomes (2n = 46). Les gamètes (spermatozoïdes et ovules) contiennent, quant à eux, un seul lot de chromosomes (n = 23) et sont dits haploïdes (Briard et Morichon-Delvallez, 2006).

I.1 .1 Anomalies chromosomiques homogènes

Si une erreur se produit au cours de l'une des deux divisions méiotiques, toutes les cellules dérivées du zygote sont porteuses de l'anomalie qui est dite homogène (Razavi-encha *et al*., 1988). On distingue chez l'Homme, deux grandes catégories d'anomalies chromosomiques homogènes :

- **Aneuploïdies :**

Elles ne concernent qu'une partie du lot de chromosomes, il s'agit d'un changement du nombre de chromosomes dû à un gain ou à une perte d'un ou de plusieurs chromosomes. Chez l'Homme, on distingue :

1. **Nullisomie** : absence de deux exemplaires d'une paire de chromosomes donnée 44XX ,44XY.
2. **Monosomies** (2n – 1) : qui impliquent aussi bien les autosomes que les gonosome. La monosomie de l'X (syndrome de Turner) **Gonosomique** est la seule monosomie homogène viable chez l'Homme. En effet, les embryons porteurs d'une monosomie **autosomique** sont éliminés dès les 1ers stades du développement (avortement précoce) tel que monosomie 14 : **Caryotypes :** 45, XX ; -14 ou 45, XY ; - 14.

3. **Trisomies** (2n + 1) sont éliminés par avortement, seules les trisomies **autosomiques** suivantes sont viables à l'état homogène :
   - **Trisomie 13** (syndrome de Patau) **Caryotypes :** 47, XX ou XY ; + 13,
   - **Trisomie 18** (syndrome d'Edwards) **Caryotypes :** 47, XX ou XY ; +18
   - **Trisomie 21** (syndrome de Down) **Caryotypes :** 47, XX ou XY ; +21 Fréquence du syndrome de 1/700 naissance.

On remarque que ces trisomies impliquent toutes de petites chromosomes.la présence d'un chromosome surnuméraire de grande taille aurait, en effet, des conséquences sur l'expression d'un grand nombre de gènes pour permettre le développement du fœtus.

Trois trisomies **Gonosomique** homogènes sont également viables(Briard et Morichon-Delvallez, 2006; Harton et Tempest, 2012) :

- Le syndrome du **triple X** (Fille 47, XXX),
- Le syndrome **de klinefelter** (Garçon 47, XXY) L'individu est de caractère masculin, mais potentiellement infertile, risque de transmission d'anomalie à la descendance.
- et le syndrome de **Jacob** (Garçon 47, XYY)

- **Polyploïdies**

Elles correspondent à la présence de plus de deux lots de chromosomes chez un individu. On rencontre chez l'Homme, les **triploïdies** (3n) et les **tétraploïdies** (4n). Ces cas sont incompatibles avec une survie prolongée et sont responsables d'environ 20% des avortements spontanés (Jambon *et al.,* 1998 ; Storchova et Kuffer, 2008). Par contre chez les plantes elle est très fréquente et considéré comme un facteur de vigueur.

I.1 .2 Anomalies chromosomiques en mosaïque

Si une erreur survient lors des premières divisions mitotiques de l'embryogenèse, l'anomalie de nombre est en mosaïque c'est-à-dire que deux ou plusieurs populations cellulaires différentes par leurs constitutions chromosomiques coexistent (Razavi-encha *et al*., 1988). Ces mosaïques peuvent ne concerner que des lignées toutes aneuploïdes, mais le plus souvent une lignée diploïde normale existe, voire prédomine. On estime que 10% des trisomies autosomiques sont en mosaïque (Briard et Morichon-Delvallez, 2006).

Cas particuliers :

Chimères : On parle de chimère quand les cellules de l'organisme proviennent de la Fusion postzygotique de deux œufs. Si parmi les deux types de cellules les unes portent deux chromosomes X et les autres un chromosome X et un Y, le phénotype est très variable et une ambigüité sexuelle peut être observée (Briard et Morichon-Delvallez, 2006).

Chromosomes marqueurs surnuméraires ***:*** ils sont des petits fragments chromosomiques observés occasionnellement dans les cellules en culture en plus du nombre diploïde normal, généralement en mosaïque. Il s'agit d'une anomalie du nombre mais aussi d'un réarrangement de structure. Le retentissement clinique des marqueurs chromosomiques est variable selon leur composition génétique (hétéro-chromatine ou eu-chromatine). En effet, ils peuvent être responsables de malformations congénitales ou d'un retard mental mais ils sont parfois présents chez des individus normaux et ségrégent sur plusieurs générations (Jambon et al., 1998).

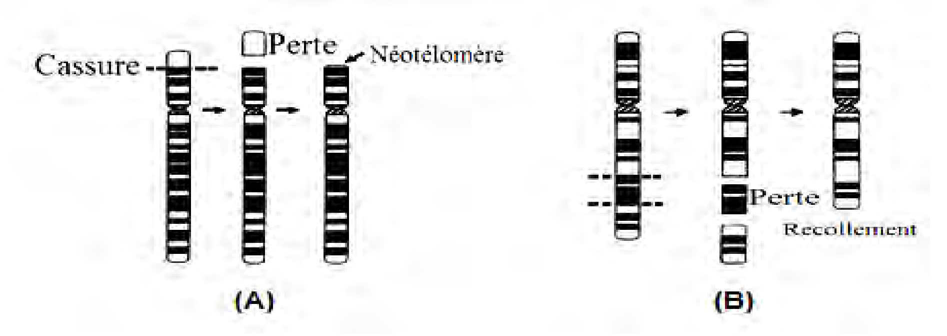
I-2 Anomalies chromosomiques de Structure

Les anomalies de structures sont la conséquence de cassures chromosomiques suivies d'un ou de plusieurs recollements anormaux. Elles sont équilibrées lorsqu'il n'y a pas de gain ou de perte du matériel chromosomique, ou déséquilibrées s'il existe un gain ou une perte du matériel chromosomique. Ces anomalies peuvent affecter un ou deux chromosomes, voire plus (Harry, 2008).

I-2-1 Anomalies affectant un chromosome

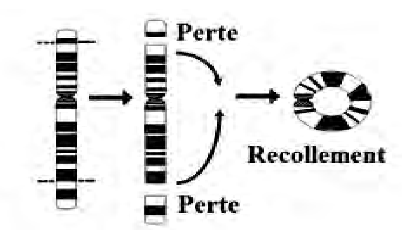
- **Délétion (del)**

Ce sont des pertes de matériel chromosomique, elles entraînent une monosomie partielle, par perte des gènes portés sur le segment délété. Elles peuvent être **terminales** (A) affectant l'extrémité distale d'un bras chromosomique ou **intercalaires** (B) résultant de deux cassures avec perte du segment chromosomique intercalaire.



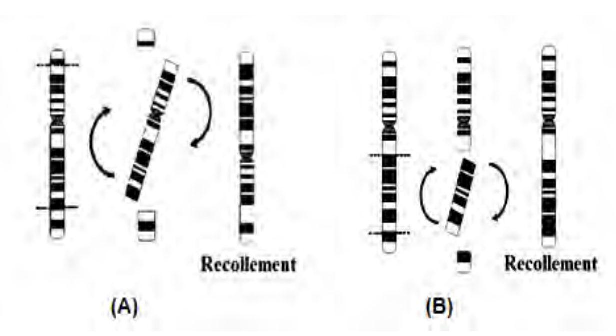
- **Chromosome en anneau(r)**

C'est le résultat de deux cassures, une sur chaque bras chromosomique, avec perte des fragments distaux et fusion des extrémités libres donc perte des télomères dont le rôle est d'empêcher la fusion des chromosomes. Il concerne tous les chromosomes, aussi bien les autosomes que les gonosome.



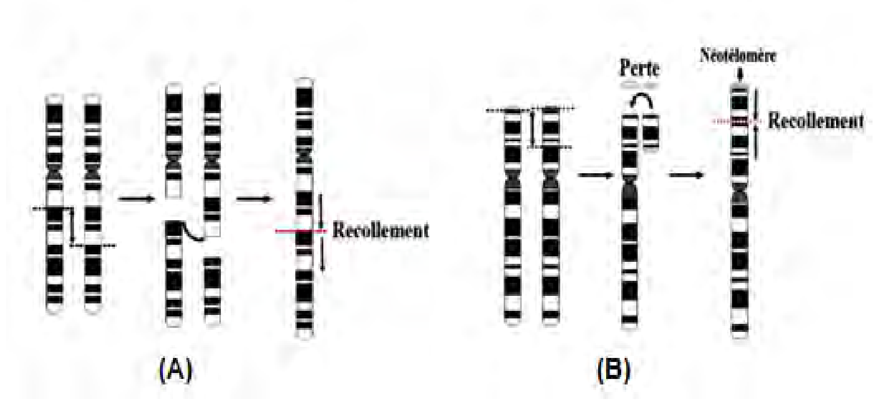
- **Inversion (inv)**

Elles sont dues à deux cassures sur le même chromosome, suivies de recollement après inversion du segment intercalaire, coupure et rotation de 180 degrés puis recollement .Elles sont dites péricentriques (A) si le fragment inversé contient le centromère ou paracentriques (B) si les deux cassures sont produites sur le même bras.



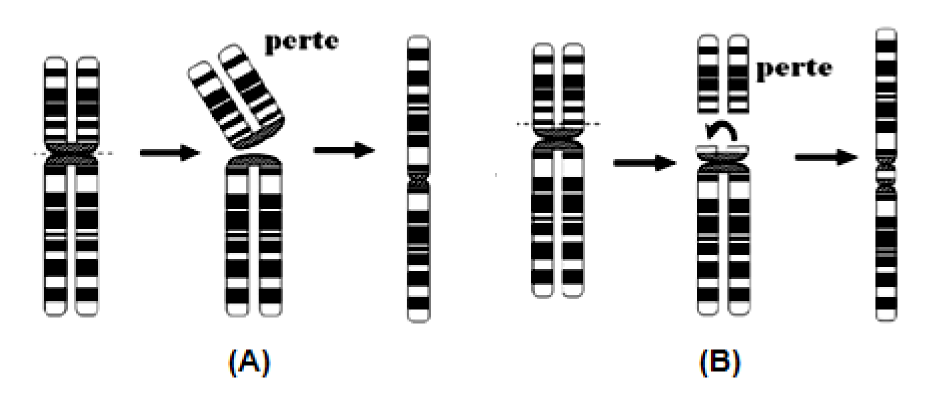
- **Duplication (dup)**

C'est la présence en double exemplaire d'une région chromosomique. La duplication est dite **directe** ou **en tandem** (A) si le fragment dupliqué conserve la même orientation que le fragment d'origine et **inversée** ou **en miroir** (B) si le fragment dupliqué à une orientation inverse.



- **Isochromosome (i)**

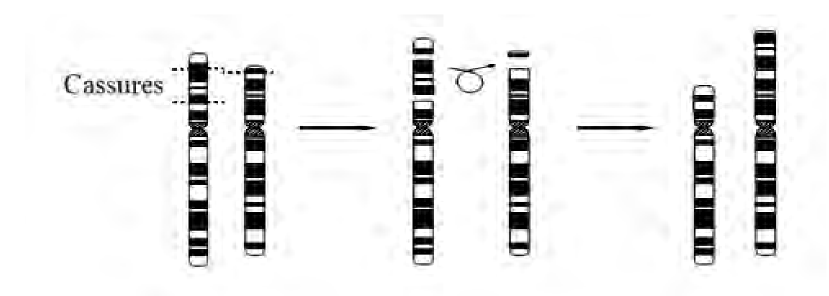
Un Isochromosome est un chromosome anormal formé de deux bras longs ou de deux bras courts d'un même chromosome avec perte de l'autre bras suite à une cassure transversale au niveau du centromère. On en distingue deux types selon le plan de cassure ; monocentriques (A) si la cassure se fait au niveau du centromère et dicentriques (B) si la cassure est légèrement décalée du centromère.



I-2-2 Anomalies affectant deux chromosomes

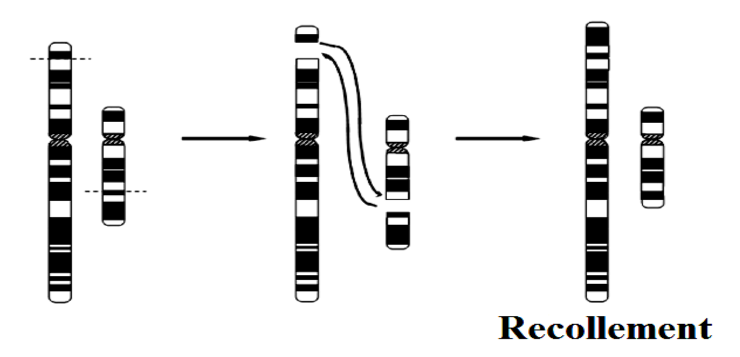
- **Insertions (ins)**

Elles se traduisent par le transfert d'un segment intercalaire à l'intérieur d'un autre bras chromosomique. Elles résultent d'un mécanisme de trois cassures, deux sur le chromosome donneur et une sur le chromosome receveur.



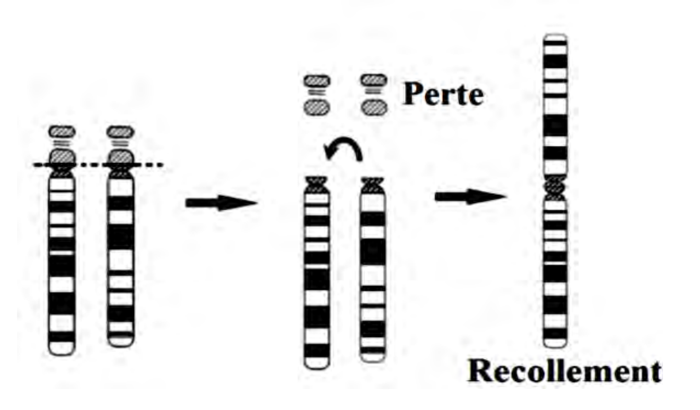
- **Translocations réciproques (t)**

Elles sont liées à un échange de matériel entre deux chromosomes non homologues ; à la suite d'une cassure sur un bras de chaque chromosome, les fragments chromosomiques distaux aux points de cassure échangent leur position (Harton et Tempest, 2012). Quand de tels remaniements ne s'accompagnent d'aucune perte de matériel (translocation équilibrée) ou de dysfonctionnement génétique, le phénotype du sujet porteur de l'anomalie à l'état hétérozygote est normal. Cependant, il a un risque important de produire des gamètes déséquilibrés. Après la fécondation, les zygotes peuvent être porteurs de monosomie ou trisomie partielle pour les segments impliqués dans la translocation **(Figure 8)** (Briard et Morichon-Delvallez, 2006)



- **Translocations robertsoniennes (t)**

Elles résultent de la fusion centrique de deux chromosomes acrocentriques, le plus souvent les chromosomes 13, 14, 15, 21 et 22 (Harton et Tempest, 2012). Les patients porteurs d'une translocation robertsonienne ont un caryotype à 45 chromosomes et un phénotype normal. En effet, la perte du bras court des chromosomes transloqués n'a pas de traduction clinique. Lors de la méiose, Il existe un risque de formation de gamètes déséquilibrés donnant des zygotes trisomiques ou monosomiques pour la totalité d'un chromosome **(Figure 9)** (Briard et Morichon-Delvallez, 2006).

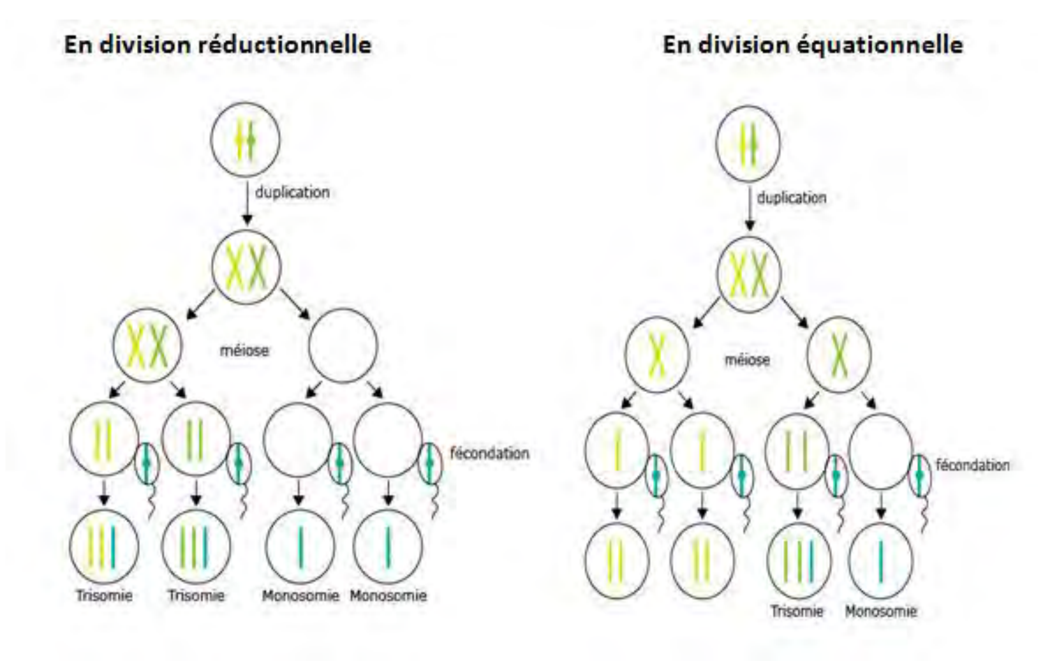


II-Origine des aberrations

II-1 Non-disjonction

Si une erreur se produit au cours de l'**une des deux divisions méiotiques,** toutes les cellules dérivées du zygote sont porteuses de l'anomalie qui est dite **homogène**.

Cas ou les chromosomes homologues ne se séparent pas et se retrouvent tout les deux dans la même cellule fille ; on parle alors de Non-Disjonction Méiotique. Ce phénomène peut se reproduire a la méiose I ou II et dans les deux cas.ils se forme des gamètes aneusomiques l’un possédant 24 Chr et autres 22 Chr. Après fécondation, ils donnent des zygotes aneuploïdies 2n+1,2n-1.Cette Non-Disjonction est à l’origine de la majorité des aneuploïdies connues, elle affecte aussi bien les autosomes que les gonosome.



II-2 Cassures chromosomiques

Une **cassure chromosomique** est un remaniement de la structure d'un chromosome intervenant au cours de la division cellulaire surtout au moment du crossing-over (méiose ou mitose), et aboutissant généralement à une aberration de structure(perte totale du matériel chromosomique donc perte de gènes) .dans tous les cas il ya formation de gamètes normaux , gamètes ayant reçus le double du matériel chromosomique

III- Exemple d'anomalies chromosomiques

III-1 Autosomique

III-1-1 Syndrome de Down ou Trisomie 21

Syndrome liée à la présence d'un chromosome 21 en triple exemplaire, cette affection, désignée initialement sous le nom de "mongolisme" ou "idiotie mongoloïde" (syndrome de Down), est la première aberration chromosomique décrite chez l'homme (Lejeune, 1959) et l'anomalie chromosomique la plus fréquente (1 sujet sur 750 dans la population générale).

Diagnostic clinique :

Quelquefois **délicat chez le nouveau né et le prématuré ou encore chez les enfants d'origine africaine ou asiatique**, où c'est une hypotonie marquée qui peut conduire le clinicien à rechercher quelques signes évocateurs, il est évident chez le nourrisson et le grand enfant sur la dysmorphie: le crâne est petit, l'occiput plat il existe une brachycéphalie l'aspect de la nuque, courte, plate et large, avec un excès de peau, est un élément de grande valeur diagnostique chez un nouveau-né (surtout vu de dos ou de 3/4 arrière) le visage est rond et plat , les fentes palpébrales sont obliques en haut et en dehors,

A ce **syndrome dysmorphique s'associent souvent des malforma**tions viscérales des malformations cardiaques sont les plus fréquentes (40% des trisomiques), dont la gravité est souvent à l'origine d'un décès néonatal. Les malformations digestives, des anomalies osseuses.

Toujours **un retard mental, d'intensité variable en fonction de différents facteurs**: caractère homogène ou non de l'anomalie, qualité de la prise en charge, en particulier familiale, des enfants atteints, interaction entre le chromosome surnuméraire et le reste du génome.

Evolution

Le pronostic vital: il est conditionné par l'existence de cardiopathies et de malformations digestives, la sensibilité aux infections et le risque accru de leucémies, 20 fois supérieur à celui de la population générale. L'amélioration de la prise en charge permet actuellement à beaucoup de ces enfants d'atteindre l'âge adulte.

Diagnostic cytogénétique

Le caryotype sanguin doit toujours confirmer le diagnostic :

-Une trisomie **21 libre** et homogène est identifiée dans 92% des cas. Le caryotype met en évidence 47 chromosomes avec trois chromosomes 21 indépendants dans toutes les cellules. Cette forme correspond à une non-disjonction accidentelle des chromosomes 21, le plus souvent lors de la première division méiotique maternelle.

- Une trisomie **21 par translocation** est retrouvée dans 5% des cas.

- Dans 95% des cas, il s'agit **d'une translocation robertsoniennes** (encore appelée fusion Centrique) avec translocation du chromosome 21 sur un autre chromosome acrocentrique (au niveau de leurs centromères ou de leurs bras courts), soit du groupe D (13, 14, 15), soit du groupe G (21, 22). La translocation la plus souvent observée est la 14-21.

- Dans 5% des cas, il s'agit d'une **translocation réciproque** impliquant le bras long du 21 et n'importe quel autre chromosome. Ces rares cas de trisomies partielles du 21 sont à l'origine de la description de la région exacte du chromosome 21 responsable du phénotype classique de la maladie.

Une trisomie 21 **en mosaïque** est observée dans 3% des cas.

Elle se définit par la coexistence, dans des proportions variables selon les tissus, d'au moins deux populations cellulaires, une normale et une porteuse d'une trisomie 21. Cette mosaïque provient d'un accident mitotique (non disjonction ou perte d'un chromosome) survenu au cours des premières divisions cellulaires du zygote initial qui peut être soit normal (**46, XX ou XY**), soit porteur d'une trisomie 21 homogène (**47,XX,+21** ou **47,XY,+21).** Le phénotype de l'enfant atteint de trisomie 21 en mosaïque est imprévisible en raison de la répartition tissulaire aléatoire des populations cellulaires normales et trisomiques. 9 La trisomie 21 est quelquefois associée à une aneuploïdie des chromosomes sexuels, à une trisomie 18 ou à une translocation n'intéressant pas le 21.

Indications du diagnostic prénatal de la trisomie 21

Ce sont celles de l'étude du caryotype fœtal en général et elles ne sont pas, pour la plupart, spécifiques de la trisomie 21. Certaines situations peuvent néanmoins orienter d'emblée le diagnostic:

a) L'âge maternel
b) Le remaniement chromosomique parental
c) Les antécédents d'enfant porteur d'une anomalie chromosomique
d) Les marqueurs sériques maternels
e) Signes d'appel échographiques

III-1-2 Syndrome d'Edwards ou Trisomie 18

L'Incidence augmente avec l'âge maternel, c'est une trisomie 18 libre 47XX +18, quelques cas de fusion centrique sont décelés.

Survie :
Prénatale : 5% de ceux conçus et 26% de ceux dépistés à 16 semaines → FC : 90%
Postnatale : 5 à 10% survie la 1ere année

Phénotype
180 malformations différentes possibles - Retard psychomoteur profond.

III-1-3 Syndrome de Patau ou Trisomie 13

Cette anomalie chromosomique due à la présence d'un chromosome 13 dans 80 % des cas supplémentaire. Pour le reste il s'agit de **translocation équilibre ou de mosaique**.

Elle est caractérisée par l'association de **malformations cérébrales** (holoprosencéphalie), de dysmorphie faciale, d'anomalies oculaires, de polydactylie post axiale, de malformations viscérales (cardiopathie) et d'un **retard psychomoteur très sévère**...

III-1-4 Syndrome du cri du chat

Syndrome infantile caractérisé par un cri semblable à celui des félins, un défaut de croissance, une microcéphalie, un retard mental, une quadriparésie spastiques, une micro rétrognathie, un glossoptose, un épicanthe bilatéral, un hypertelorisme, et des organes génitaux externes minuscules.

Cause
Il est provoqué par une délétion du bras court du chromosome 5 (5p -).il peut s'agir dans un cas sur six d'une translocation du bras court sur autosome du groupe C,D ou G et rarement d'un chromosome 5 en anneau.
Caryotype : 46 XX 5p-.

III-2 Gonosomique

III-2-1 Syndrome de Klinefelter (SK)

Le SK (décrit par Harry Fitch Klinefelter en 1942) désigne un groupe de troubles chromosomiques dans lequel il y a au moins un **chromosome X supplémentaire** (47, XXY). Il s'agit d'une maladie très fréquente puisqu'elle affecte 1 Homme sur 500, son diagnostic est souvent retardé en raison d'une symptomatologie peu importante et variable.

Les **principaux signes** d'appel étant :
- la gynécomastie ;
- le petit volume testiculaire
-et/ou l'azoospermie (Bergère *et al*., 2006 ; Saura, 2001).

Cause :
La forme homogène 47, XXY représente 80% des cas, la présence du **chromosome X supplémentaire** (d'origine équilibrée, maternel ou paternel) est liée à une **non-disjonction des gonosome** au moment des divisions méiotiques.

Les 20% des cas qui restent, regroupent les **formes en mosaïques** 46,XY/47,XXY, les **aneuploïdies rares** (48,XXYY et 48,XXXY : 1/17000 à 1/50000 naissances mâles, 49,XXXXY : 1/85000 à 1/100000 naissances mâles) et les **anomalies de structure retrouvées** chez les Hommes 46/XX (chromosome X porteur du gène du déterminisme testiculaire SRY par translocation X-Y durant la méiose paternelle) (Visootsak et Graham, 2006 ; Wikström et Dunkel, 2011)

III-2-2 Syndrome de Turner ou monosomie X

C'est une maladie génétique assez rare touchant uniquement les filles,25 % des avortement spontanées . Se caractérise par une atrophie des ovaires, petite de taille, absence de puberté et une stérilité.

Causes : la femme Turner ne porte **qu'un seul exemplaire du chromosome X= Absence du corpuscule de Barr** ceci est du à une **perte** du matériel génétique durant les **premières divisions cellulaires suivant la fécondation**, une tel anomalie chromosomique est probablement responsable d'un nombre important de fausses couches spontanées.la **fréquence est de 1/2500**

Caryotype : 45, X0 (un chromosome sexuel absent)

Complications : le diabète sucré, des malformations cardiaques et rénales sont fréquentes chez les personnes atteintes que dans la population générale.

III-2-3 Femme 47 XXX ou super femelle

Fertilité réduite avec risque d'anomalie chromosomique dans la descendance .plus d'une chromatine sexuelle par cellule.

III-2-4 Homme 47 XYY

Le chromosome Y surnuméraire a souvent été appelé chromosomes du crime tendance considéré comme le chromosome de l'agressivité. Présence de deux chromatine sexuelle Y.

III-2-5 Ambiguïté sexuelle (Hermaphrodisme)

La différenciation sexuelle est le processus qui garantit le développement du tractus génital et des organes génitaux externes appropriés en réponse à des signaux hormonaux constituant alors le sexe phénotypique. Tout dérèglement de ces mécanismes peut entraîner, selon les causes, un pseudohermaphrodisme masculin ou féminin ou encore un hermaphrodisme vrai.

- **L'hermaphrodisme vrai** désigne un cas très rare d'intersexualité caractérisé par la **présence simultanée de tissus testiculaires et ovariens,** conduisant au développement de structure masculines (pénis et prostate) et féminines (vagin et utérus). La formule chromosomique peut être **46, XX ou 46, XY, en mosaïque 45, X/46, XY ou chimérique 46, XX/46, XY.**

- Le pseudohermaphrodisme définit un phénotype en opposition avec le sexe génotypique.

- **Le pseudohermaphrodisme féminin est** lorsque **la gonade comporte du tissu ovarien**, c'est le cas de la virilisation d'un fœtus féminin **46, XX** par les androgènes endogènes (hyperplasie des surrénales) ou exogènes (prise d'androgènes pendant la grossesse).

- **Le pseudohermaphrodisme masculin est lorsque la gonade comporte du tissu testiculaire,** c'est le cas d'un fœtus **46,XY** dont le testicule fœtal n'a pas permis la différenciation masculine à cause d'un défaut de sécrétion hormonale ou d'une insensibilité périphérique aux androgènes autrement appelée "**testicule féminisant"** (Ravel *et al.*, 2004).

III-2-6 Syndrome de X fragiles

Le syndrome de l'X-Fragile est la première cause de retard mental héréditaire après la trisomie 21. Ce syndrome se manifeste surtout chez les garçons par un retard mental en général modéré et par des troubles du comportement. Le syndrome de l'X fragile peut se manifester aussi chez les filles de façon plus discrète.
Son nom vient de la présence d'un site fragile situé sur le chromosome X responsable de la pathologie.

Cause

Le syndrome de l'X fragile résulte d'une **répétition d'un petit fragment de la chaîne d'ADN en un point précis d'un chromosome X,** qui s'amplifie au fil des générations, ce qui le fragilise. Cette anomalie génétique évolue progressivement d'un état appelé « permuté » à

un état de « **mutation complète** ». Les porteurs de la pré-mutation n'ont pas de signes apparents dans l'enfance.

La pré-mutation reste stable en cas de transmission par le père. La mutation complète apparaît lors de la transmission par une mère pré-mutée à ses enfants ; elle provoque l'inactivation d'un gène (FMR1) entraînant l'absence d'une protéine qui intervient dans le cerveau (FMRP). Plusieurs enfants d'une même fratrie peuvent être atteints du syndrome. La mutation s'exprime en règle générale davantage chez le garçon qui n'a qu'un X (XY) que chez la fille (XX) qui a un deuxième X normal par le père.

Cette maladie n'apparait pas sur un caryotype fait selon la méthode classique .Si les lymphocytes sont cultivés sur milieu déficient en acide folique, il apparait sur le chromosome X des cassures sur bandes 2.7 du bras long du chromosome X d'où l'appellation de syndrome Xq27fra.

Sur le plan moléculaire, l'ADN comporte une mutation avec 230 à 1000 motif nucléotidiques CGG répètes associes à une méthylation anormales et constituants une zone de fragilité du chromosome X.

.